

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Рекомендована д. мед. наук, проф. О. М. Олещук

УДК 615.244.07:615.322:582.572.8 – 06:616.36 - 099

DOI

ПІДБІР МІНІМАЛЬНО ДІЮЧОЇ ДОЗИ НАСТОЙКИ З ХОСТИ ЛАНЦЕТОЛИСТОЇ НА МОДЕЛІ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

© О. С. Линда, Л. С. Фіра, П. Г. Лихацький

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Резюме: в експерименті на тваринах, уражених тетрахлорметаном, встановлено мінімально діючу дозу настойки з хости ланцетолистості (екстрагент 50 % спирт етиловий (об/об)), яка становить 0,15 мл/кг маси тіла. Настойка проявила позитивний вплив на процеси вільнорадикального окиснення, показники антиоксидантної системи та проникність клітинних мембран в уражених тетрахлорметаном тварин, що підтверджується нормалізацією вмісту ТБК – активних продуктів, церулоплазміну, активності каталази та амінотрансфераз, еритроцитарного індексу інтоксикації.

Ключові слова: настойка з хости ланцетолистості, тетрахлорметанове ураження печінки, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантна система.

Вступ. Комплексна терапія захворювань печінки різного ґенезу вимагає використання безпечних багатofункціональних препаратів – гепатопротекторів, які сприяють збереженню та відновленню пошкоджених тканин цього органа. Асортимент таких лікарських засобів (ЛЗ) представлений здебільшого дорогими закордонними препаратами рослинного, тваринного і синтетичного походження, ЛЗ метаболічної дії та комбінованими препаратами з рослинними складовими. Багаторічна медична практика довела, що фітопрепарати для лікування низки захворювань за ефективністю не поступаються синтетичним аналогам, а за відсутністю побічних дій і протипоказань мають переваги [5].

Тому незважаючи на значні досягнення в галузі створення синтетичних ЛЗ нового покоління в останнє десятиріччя спостерігається зростання зацікавленості до ЛЗ рослинного походження. Це пояснює наявність широкого спектра фармакологічної дії, яка м'яко і гармонійно впливає на всі системи організму при мінімальних побічних ефектах в умовах тривалого застосування [7].

Мета дослідження – підібрати мінімально діючу дозу настойки з хости ланцетолистості в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Методи дослідження. Для дослідження використано настойку з хости ланцетолистості (екстрагент 50 % спирт етиловий (об/об)). Для проведення експерименту ми використали модель ураження тварин тетрахлорметаном (CCl_4). Дослідження проведено на білих безпородних щурах-самцях масою 170–180 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Тварини були розділені на шість груп (по шість тварин у кожній).

Тетрахлорметан вводили дворазово (через день) у вигляді 50 % олійного розчину в дозі 1,0 мл/кг маси тіла тварин (уражені тварини). Одна із груп слугувала контролем (інтактні тварини, які отримували фізі-

ологічний розчин), ще одна група – тварини уражені CCl_4 (без корекції). Корируючий вплив настойки вивчали у дозі 0,1 мл/кг, 0,15 мл/кг, 0,20 мл/кг, 0,25 мл/кг маси тіла тварини (4 групи). Дослідження проводили на 4-ту добу тетрахлорметанового гепатиту, оскільки аналіз даних літератури показав, що розвиток метаболічних порушень в організмі тварин максимальний саме у цей період. Тварин піддавали евтаназії під тіопенталовим наркозом.

Для досліджень використовували цільну кров, сироватку крові та печінку дослідних тварин. Активність окислювальних процесів, зокрема ліпопероксидації, та стан антиоксидантної системи після введення корируючих чинників оцінювали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) [6], церулоплазміну (ЦП) [2] та активністю каталази (КТ) [3]. Проникність еритроцитарних мембран та плазматичних мембран гепатоцитів після введення корируючих доз настойки вивчали за величиною еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ) [8] та активністю амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) [1].

Результати піддавали статистичній обробці з використанням критерію Стюдента. Зміни вважали вірогідними при $p \leq 0,05$ [4].

Результати й обговорення. Як показують дані, наведені в таблиці 1, на 4-ту добу тетрахлорметанового гепатиту спостерігається збільшення вмісту ТБК-АП у сироватці крові та печінці уражених тварин у 2,2 та 1,5 раза, відповідно, відносно інтактних тварин, що свідчить про активацію процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в ураженому організмі.

Після корекції порушень у процесах ліпопероксидації при тетрахлорметановому гепатиті настойкою з хости ланцетолистості у дозі 0,2 мл/кг та 0,25 мл/кг спостерігається зниження ТБК-АП в сироватці крові на 48 % та 55 % відповідно ($p \leq 0,05$).

Пригнічення стану антиоксидантної системи організму тварин, уражених тетрахлорметаном, проявляється зменшенням активності КТ на 18,7 та 9,6 % у сироватці крові та печінці відповідно. Всі використані нами дози настойки проявили позитивний вплив на даний показник. Більш ефективною була доза 0,25 мл/кг маси тіла, яка відновила активність КТ до рівня інтактного контролю.

Після ураження тетрахлорметаном ми спостерігали зростання вмісту ЦП – купрумвмісного білка, який проявляє ферментативну, антиоксидантну активність, зв'язуючи в організмі вільні гідроксильні радикали (ОН).

Всі досліджувані дози були ефективні при визначенні даного показника ($p \leq 0,05$).

За даними, наведеними в таблиці 1, спостерігається збільшення ЕП на 46,4 %, зростання активності АлАТ і АсАТ в сироватці крові на 257 та 57 %, відповідно, та зниження їх у печінці (АлАТ – на 28 %, АсАТ – на 47 %) після ураження. Дані показники вказують на зміну проникності мембран еритроцитів та плазматичних мембран гепатоцитів під дією токсичних чинників. Корекція

настойкою в дозі 0,1 мл/кг привела до незначної нормалізації усіх досліджуваних показників. Введення настойки в дозі 0,15 мл/кг призвело до зменшення проникності мембран еритроцитів на 24,2 %, в дозі 0,2 мл/кг – на 24,4 %, в дозі 0,25 мл/кг – на 37 %.

Для оцінки ступеня ураження печінки у тварин, уражених тетрахлорметаном, та після введення настойки ланцетолістої ми використали коефіцієнт де Рітиса, який є співвідношенням АСТ до АЛТ. Як видно з таблиці 1, даний коефіцієнт у тварин, уражених тетрахлорметаном, зменшився майже у 2,5 раза відносно інтактних, що є результатом значного зростання активності АлАТ у сироватці крові, яка є органоспецифічним ферментом печінки. Введення настойки у дозі 0,1 мл/кг привело до незначної нормалізації даного показника. Дози 0,15 мл/кг, 0,20 мл/кг та 0,25 мл/кг виявились ефективними при дослідженні активності АлАТ і змінили коефіцієнт де Рітиса в бік зростання, що вказує на відновлення проникності гепатоцитів у тварин після ураження (рис. 1).

Таблиця 1. Вплив різних доз настойки з хости ланцетолістої на біохімічні показники у сироватці крові щурів, уражених тетрахлорметаном (CCl_4), 4-та доба ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Група тварин					
	інтактні	уражені (CCl_4)	уражені+ 0,1 мл /кг	уражені+ 0,15 мл /кг	уражені+ 0,2 мл /кг	уражені+ 0,25 мл /кг
Сироватка крові						
ТБК-АП мкмоль/л	7,98 \pm 0,31	17,60 \pm 0,60*	13,96 \pm 0,92**	14,21 \pm 0,83**	13,77 \pm 0,79**	13,14 \pm 0,89**
КТ мкат/л	1,45 \pm 0,01	1,18 \pm 0,06*	1,30 \pm 0,01	1,36 \pm 0,02**	1,38 \pm 0,01**	1,45 \pm 0,01**
ЦП мг/л	12,60 \pm 1,41	36,20 \pm 1,59*	27,33 \pm 2,51**	19,73 \pm 1,21**	16,56 \pm 1,54**	21,21 \pm 0,14**
АлАТ мкмоль/кг год	0,38 \pm 0,05	1,36 \pm 0,08*	1,05 \pm 0,08	0,55 \pm 0,12**	0,50 \pm 0,03**	0,35 \pm 0,04**
АсАТ мкмоль/кг год	1,27 \pm 0,09	2,00 \pm 0,07*	1,59 \pm 0,07**	1,57 \pm 0,05**	1,45 \pm 0,08**	1,37 \pm 0,06**
ЕП %	23,83 \pm 1,05	70,29 \pm 2,24*	60,50 \pm 3,71	46,07 \pm 8,57**	45,91 \pm 4,45**	33,40 \pm 3,80**
АСТ/АЛТ коефіцієнт де Рітиса	3,34	1,47	1,51	2,85	2,90	3,91
Печінка						
ТБК-АП мкмоль/л	65,81 \pm 2,17	102,86 \pm 2,50*	95,19 \pm 7,64	72,82 \pm 4,53**	46,24 \pm 7,72**	61,23 \pm 1,78**
КТ мкат/л	1,66 \pm 0,008	1,50 \pm 0,01*	1,53 \pm 0,003**	1,62 \pm 0,014**	1,63 \pm 0,015**	1,67 \pm 0,004**
АлАТ мкмоль/кг год	7,50 \pm 0,72	5,43 \pm 0,35*	6,16 \pm 0,12	6,65 \pm 0,32	7,18 \pm 0,46**	7,65 \pm 0,64**
АсАТ мкмоль/кг год	2,29 \pm 0,10	1,22 \pm 0,11*	1,30 \pm 0,15	2,32 \pm 0,17**	2,41 \pm 0,10**	2,83 \pm 0,17**

Примітки: * – достовірні зміни між інтактними та ураженими тваринами ($p \leq 0,05$);

** – достовірні зміни між ураженими та лікованими тваринами ($p \leq 0,05$).

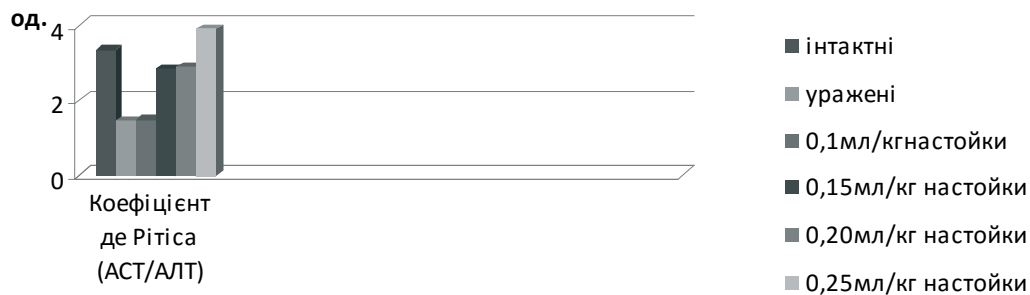


Рис. 1. Відношення АСТ/АЛТ у сироватці крові (коефіцієнт де Рітиса (од.)).

Висновки. Встановлено, що настойка з хости ланцетолистої проявляє позитивний вплив на показники вільнорадикального окиснення та антиоксидантної системи в організмі щурів після ураження тетрахлорметаном. При застосуванні настойки відмічено відновлення проникності плазматичних мембран клітин,

на що вказує зменшення еритроцитарного індексу інтоксикації та нормалізація активностей амінотрансфераз у сироватці крові та печінці уражених щурів.

На основі отриманих даних мінімально діючою виявилась доза настойки 0,15 мл/кг маси тіла тварин, що дозволяє рекомендувати її для подальших досліджень.

Список літератури

1. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2-х т. / В. С. Камышников. – Мн. : Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.; Т. 2. – 463 с.
2. Колб В. Г. Визначення активності церулоплазміну в крові / В. Г. Колб, В. С. Камышников // В кн.: Клиническая биохимия. – Минск : Беларусь, 1976. – С. 219–220.
3. Королук М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
4. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под. ред. Р. Ю. Хабриева. – М. : Ремедиум, 2000. – С. 349–354.
5. Попович В. П. Гепатопротекторный потенціал

- рослин / В. П. Попович. – К. : Интерсервіс, 2012. – 188 с.
6. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // В кн.: Современные методы в биохимии / под. ред. В. Н. Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
7. Теоретические и экспериментальные аспекты создания лекарственных средств на основе сырья природного происхождения : автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / О. А. Блинова. – Пермь, 2009. – 43 с.
8. Тогайбаев А. А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, Р. М. Каприжанова // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22–24.

ПОДБОР МИНИМАЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩЕЙ ДОЗЫ НАСТОЙКИ ИЗ ХОСТЫ ЛАНЦЕТОЛИСТНОЙ НА МОДЕЛИ ТЕТРАХЛОРЕТАНОВОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

О. С. Линда, Л. С. Фира, П. Г. Лихацкий

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины»

Резюме: в эксперименте на животных, пораженных тетрахлорметаном, установлена минимально действующая доза настойки из хосты ланцетолистной (экстракт 50 % спирт этиловый об/об), которая составляет 0,15 мл/кг массы тела. Данная настойка проявила положительное влияние на процессы свободнорадикального окисления, показатели антиоксидантной системы и проницаемость клеточных мембран в пораженных тетрахлорметаном животных, что подтверждается нормализацией содержания ТБК – активных продуктов, церулоплазмينا, активности каталазы и аминотрансфераз, эритроцитарного индекса интоксикации.

Ключевые слова: настойка из хосты ланцетолистной, тетрахлорметановое поражение печени, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система.

SELECTION OF MINIMAL APPLICABLE DOSE OF TINCTURE OF THE HOSTA LANCIFOLIA ON A MODEL OF TETRACHLORMETHAN AFFECTION OF LIVER

O. S. Lynda, L. S. Fira, P. H. Lykhatskyi

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

Summary: in the experiment on animals infected with tetrachlormethan, there was set the minimum active dose of tincture of the hosta lancifolia (extractant 50 % ethanol V/V), which is 0.15 ml / kg of body weight. This tincture showed a positive effect on the processes of free radical oxidation and indexes of antioxidant system as well as the permeability of cell membranes of animals infected with tetrachlormethan. This was confirmed by normalization of TBA – active products, ceruloplasmin, catalase activity and aminotransferases, erythrocyte index of intoxication.

Key words: tincture of the hosta lancifolia, tetrachlormethan affection of liver, free radical oxidation, antioxidant system.

Отримано 18.04.2016